

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 679 772

(21) N° d'enregistrement national :

91 09903

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 9/14, 47/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 02.08.91.

(71) Demandeur(s) : PETERS (S.A.) — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Schwarz Erwin Georg.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 05.02.93 Bulletin 93/05.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Harlé & Phelip.

(54) Emboles en particules non résorbables enrobées de matériau hémostatique.

(57) Produit particulaire comprenant un support particulaire en biomatériau, non résorbable dans les fluides biologiques, enrobé d'au moins un matériau hémostatique ou thrombogénique.

FR 2 679 772 - A1



La présente invention concerne le domaine médico-chirurgical, plus spécialement le domaine de la radiologie interventionnelle.

Depuis environ dix ans, l'embolisation prend une place grandissante dans l'arsenal thérapeutique, à titre pré-opératoire, palliatif ou comme seul traitement d'affections chirurgicales ou médicales. L'embolisation consiste à oblitérer par voie endovasculaire des vaisseaux, spécialement des artères. Elle se pratique en même temps que l'artériographie. Cette technique permet d'intervenir aujourd'hui avec efficacité dans les domaines cervico-céphalique, thoracique, abdominal, rétro-péritonéal, pelvien ou des membres. Une application particulièrement intéressante est le traitement des hémorragies graves. A titre de référence bibliographique dans le domaine de l'invention, on peut citer l'ouvrage "Radiologie et échographie interventionnelle" de R. DUVAUX - FERIER en collaboration avec A. RAMEE et GUIBERT, Editions Axone.

Pour l'embolisation à court terme, surtout en phase pré-opératoire, on a proposé d'utiliser du collagène sous forme de dure-mère coupée en fragments ou sous forme de poudre de collagène. Bien que résorbable, le collagène permet néanmoins d'obstruer des vaisseaux pendant plusieurs jours.

Pour le long terme, on utilise soit de petites spirales en acier ("coils"), soit divers matériaux synthétiques sous forme de sphères.

De nombreux radiologistes hésitent à utiliser cette technique, car l'expérimentation animale a mis en évidence certains défauts physiologiques dûs à l'emploi de ces spirales. Par ailleurs, la mise en place des spirales n'est pas aisée. Quant aux matériaux sous forme de sphères, un calibrage rigoureux n'est pas facile à obtenir. La mise en oeuvre des sphères se fait difficilement par suspension dans du sérum physiologique, ou dans un mélange collagène-sérum physiologique.

La présente invention a pour objet des emboles dont la structure originale permet de remédier aux inconvénients de la technique antérieure.

Elle concerne d'une manière générale un produit particulaire comprenant un support particulaire en biomatériau, non résorbable dans les fluides biologiques, enrobé d'au moins un matériau hémostatique ou thrombogénique.

Le support particulaire peut être de nature et de forme quelconques, sous réserve d'être constitué par un biomatériau non résorbable dans les fluides biologiques. Ce support peut donc être de nature organique ou inorganique, et il doit être compatible avec les tissus biologiques, en particulier avec les veines et les artères. On donne la préférence aux polymères qui peuvent être en particulier choisis parmi les polymères ci-après: polypropylène, polyéthylène, polyamide, silicium, polymères fluorés, tels que le poly-fluorure de vinylidène, polyuréthane, polyester, chlorure de polyvinyle non plastifié, seuls, en mélange ou en tant que copolymères.

Le support est présenté sous forme de particules dont la granulométrie est adaptée à l'application spécifique envisagée. En général, la dimension des particules est de l'ordre de 50 µm à 1,2 mm environ. En particulier, on utilise pour la neuradiologie cérébrale des emboles de granulométrie de 100 - 200 µm. Pour obturer les autres artères, on utilise suivant leur emplacement et leur diamètre généralement des fourchettes de granulométrie suivantes:

- . 200 µm - 400 µm
- . ou 400 µm - 800 µm
- . ou 1 - 1,2 mm

La forme géométrique des particules de support n'est pas une caractéristique essentielle de l'invention, la seule condition étant qu'elles doivent pouvoir être véhiculées jusqu'à l'endroit d'application dans le corps humain ou animal. On a cependant constaté dans la pratique, qu'on

obtenait de très bons résultats avec des particules de forme généralement sphérique.

Selon l'invention, les particules sus-mentionnées, avantageusement les sphères de polymères, sont enrobées par au moins un matériau hémostatique ou thrombogénique, tel que de collagène, de l'oxycellulose, des celluloses modifiées ou de gélatine. On peut utiliser un collagène de n'importe quelle origine, par exemple du collagène bovin. Le matériau d'enrobage est du type généralement mis en oeuvre, dans les pansements hémostatiques. L'épaisseur de l'enrobage doit être suffisante pour que l'embole obtenue possède la faculté d'avoir une densité apparente inférieure à la particule non résorbable qu'elle recouvre. De ce fait et aussi parce que l'enrobage suivant l'invention est hydrophile, l'embole absorbant du sérum physiologique peut être aisément mise en place. La couche d'enrobage a d'autre part, la faculté de provoquer un microthrombus *in situ* qui lie les embolies entre elles et qui assure la tenue en place de l'embolisation. En général, des épaisseurs supérieures à 5 micromètres, en particulier de 50 à 150 micromètres environ, se sont avérées convenables.

Pour la fabrication du produit de l'invention, il peut être suffisant de mettre en présence et de mélanger de manière intime les particules-support, éventuellement broyées jusqu'à la granulométrie désirée, avec le matériau hémostatique, tel que le collagène. Selon la nature du support, la mise en contact des particules-support avec le matériau hémostatique permet de réaliser un enrobage satisfaisant des particules avec ledit matériau.

Dans un mode de mise en oeuvre très simple, on dissout partiellement la surface des particules en biomatériau non résorbable et on réalise l'enduction du matériau hémostatique-thrombogénique, lequel est alors utilisé sous forme de poudre finement broyée.

Dans le cas où l'on ne peut pas solvater la surface des particules pour fixer l'enrobage, on utilise un agent d'adhésion ou colle en biomatériaux, par exemple une colle de polyfluorure de vinylidène (PVDF) dissous dans le 5 diméthylacétamide (DMA) ou le chlorure de polyvinyle (PVC) dissous dans la cyclohexanone pour enrober des billes de polyéthylène (PE) avec du collagène en poudre. Ces indications ainsi que les exemples ci-après suffiront à l'homme du métier pour réaliser la fixation de l'enrobage en matériau 10 hémostatique sur les particules-support selon la nature particulière de celles-ci.

L'avantage de la combinaison particule non résorbable-enrobage hémostatique est une facilité de mise en place à travers un cathéter du fait que la densité des emboles est 15 proche de la densité du sérum physiologique.

Le matériau hémostatique-thrombogénique d'enrobage étant fortement fixé à la surface des particules ne peut pas être entraîné dans des vaisseaux au-delà du lieu d'embolisation souhaité.

20 Un autre avantage des emboles suivant l'invention est le fait que le matériau d'enrobage mis en place par voie endovasculaire crée un microthrombus à l'endroit souhaité pour l'embolisation.

L'enchevêtrement des emboles avec de la fibrine 25 maintient les emboles en place. Le matériau de support des particules étant non résorbable, l'embolisation est donc théoriquement définitive. Toutefois, il est connu que si les vaisseaux sont obstrués, des néo-vaisseaux se forment autour de la sténose où les vaisseaux se libèrent après quelques mois 30 par exclusion des emboles.

L'invention sera encore illustrée, sans être aucunement limitée, par les exemples qui suivent.

EXAMPLE 1

Des granulés de PVDF (Société Solvay - FDA approval) 35 sont broyés à - 180°C dans un cryobroyeur. La masse granulaire

obtenue est ensuite tamisée par une série de tamis inox superposés. 500 mg de grains de PVDF de granulométrie 315-400 microns sont ensuite triturés dans un mélange solvant de 1 ml H₂O et 6 ml DMA (=diméthylacétamide). On ajoute ensuite 500 mg de collagène natif, ou légèrement réticulé par un procédé thermique, et on abandonne le tout pendant 3 h à 50°C. Ensuite on étale dans une boîte de Pétri et on sèche pendant 14 h à 37°C. On récupère, écrase et tamise.

On obtient deux granulométries différentes:

10 - environ 320 mg de grains enrobés de >400 et <630 microns et,

- environ 200 mg de grains enrobés de >315 et <400 microns.

On observe que la première fraction a un enrobage d'environ 100 microns de collagène.

La couche de collagène de la deuxième fraction est beaucoup plus mince, environ 400 microns.

Les emboles ainsi obtenues sont conditionnées dans des récipients, stérilisées au rayonnement ou à l'oxyde 20 d'éthylène, et prêtes à l'emploi.

Le praticien fait une suspension de ces emboles dans du sérum physiologique et les injecte à travers un cathéter pour l'embolisation.

EXAMPLE 2

25 100 mg de grains de PE de granulométrie 100-200 microns, broyés par cryobroyeur sont triturés dans une colle de biomatériau consistant en du PVC sans plastifiant, dissous dans de la cyclohexanone à environ 20%.

Ensuite, on enrobe avec du collagène et on procède 30 comme dans l'exemple 1: on sèche, écrase, tamise et on obtient des grains de PE enrobés, d'un diamètre d'environ 250-300 microns.

EXAMPLE 3

35 Des billes de polyamide (PA-6) d'un diamètre de 0,8 mm sont traitées avec de l'acide formique à 80% pendant 6

minutes. On décante, enrobe avec du collagène en poudre, lave, sèche, écrase, tamise. On obtient ainsi des billes de PA enrobées de collagène d'un diamètre de 0,9 à 1,0 mm.

EXEMPLE 4

5 200 mg de billes de polypropylène d'un diamètre de 0,6 mm sont malaxées dans une colle de diméthylacétamide contenant environ 6% de polyfluorure de vinylidène. On ajoute 100 mg d'oxycellulose en poudre telle qu'utilisée pour des pansements hémostatiques. On triture, sèche, écrase, tamise et on obtient
10 des grains de polypropylène enrobés d'oxycellulose d'une granulométrie de 630 à 800 microns.

La couche d'enrobage est hydrophile et de plus, elle a des propriétés thrombogéniques.

REVENDICATIONS

1. Produit particulaire comprenant un support particulaire en biomatériaux, non résorbable dans les fluides biologiques, enrobé d'au moins un matériau hémostatique ou
5 thrombogénique.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que le support est choisi parmi les polymères ci-après: polypropylène, polyéthylène, polyamide, silicone, polymères fluorés, tels que le polyfluorure de vinylidène, polyuréthane,
10 polyester, chlorure de polyvinyle non plastifié, seuls, en mélange ou en tant que copolymères.

3. Produit selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que sa granulométrie est de 50 µm à 1200 µm environ, en particulier de 300 à 700 µm environ.

15 4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les particules-support sont de forme générale sphérique.

20 5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le matériau hémostatique ou thrombogénique est du type généralement mis en oeuvre dans les pansements hémostatiques, en particulier du collagène, tel que le collagène bovin, de l'oxycellulose, des celluloses modifiées ou de la gélatine.

25 6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend des particules de polyfluorure de vinylidène (PVDF) enrobées de collagène bovin.

7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'épaisseur du matériau d'enrobage est supérieure à 5 micromètres, en particulier d'environ 50 à
30 150 micromètres.

8. Procédé pour l'obtention du produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on dissout partiellement la surface des particules en biomatériaux non résorbables et on réalise l'enduction du matériau

hémostatique-thrombogénique, lequel est alors utilisé sous forme de poudre finement broyée.

9. Procédé pour l'obtention du produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise une colle ou agent d'adhésion en biomatériau pour fixer l'enrobage sur les particules-support, par exemple une colle de polyfluorure de vinylidène (PVDF) dissous dans le diméthylacétamide (DMA) ou de chlorure de polyvinyle (PVC) dissous dans la cyclohexanone pour enrober des billes de polyéthylène (PE).

10. Application du produit particulaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme embolie pour l'embolisation des vaisseaux en médecine, chirurgie ou radiologie.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9109903
FA 460775

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	DERWENT FILE SUPPLIER WPIL, 1983, AN=83-743790 [34], Derwent Publications Ltd, Londres, GB; & JP-A-58 118 763 (NITTO ELECTRIC IND. K.K.) 14-07-1983 * Résumé * ---	1-5
Y	FR-A-2 548 022 (VSESOJUZNY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY I ISPYTATELNY INSTITUT MEDITSINSKOI TEKHNIKI) * Page 1, lignes 1-9; page 3, lignes 4-12,24-28; page 3, ligne 32 - page 4, ligne 20; pages 12,13, exemple 1 * ---	1-5
A	US-A-3 522 346 (T.M.S. CHANG) * Colonne 1, lignes 12-27; colonne 3, exemple 3 * ---	1-10
A	JP-A-61 044 825 (UNITIKA LTD) * Résumé * ---	1-10
A	DERWENT FILE SUPPLIER WPIL, 1985, AN=85-130922 [22], Derwent Publications Ltd, Londres, GB; & JP-A-60 067 417 (KATOH T.) 17-04-1985 * Résumé * ---	1-10
A	EP-A-0 351 296 (IMEDEX) * Colonne 1, lignes 3-5; page 7, exemple 15; revendication 13 * ---	1-10
A	DERWENT FILE SUPPLIER WPIL, 1990, AN=90-032334 [05], Derwent Publications Ltd, Londres, GB; & JP-A-1 308 553 (SUMITOMO ELEC. IND. K.K.) 13-12-1989 * Résumé * -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K A 61 L
Date d'achèvement de la recherche 28-02-1992		Examinateur BOULOIS D.J-M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		